



Attorney Docket # 427101-34PUS

Patent

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of

Karin KLOKKERS et al.

Serial No.: 10/019,121

Filed: May 16, 2003

For: Matrix controlled transdermal system for
stable derivatives of ace inhibitors

Examiner: Isis A D Ghali
Group Art: 615

I hereby certify that this correspondence is being
deposited with the United States Postal Service with
sufficient postage as first class mail in an envelope
addressed to: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450,
Alexandria, VA 22313-1450, on
November 21, 2006
(Date of Deposit)

Kent H. Cheng

Name of applicant, assignee or Registered Representative

Kent H Cheng
Signature

November 21, 2006

Date of Signature

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

LETTER TRANSMITTING PRIORITY DOCUMENT

In order to complete the claim to priority in the above-identified application under
35 U.S.C. §119, enclosed herewith is a certified copy of each foreign application on which the
claim of priority is based: Germany on July 12, 2000, No. 100 33 855.0 respectively.

Respectfully submitted,
COHEN, PONTANI, LIEBERMAN & PAVANE LLP

By

Kent H Cheng

Reg. No. 33,849

551 Fifth Avenue, Suite 1210

New York, New York 10176

(212) 687-2770

November 21, 2006



**Prioritätsbescheinigung
DE 100 33 855.0
über die Einreichung einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 33 855.0

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

Anmeldetag: 12. Juli 2000

Anmelder/Inhaber: Hexal AG, 83607 Holzkirchen/DE

Bezeichnung: Matrixkontrolliertes transdermales System mit
Sulfonsäuresalz eines ACE-Hemmers

IPC: A 61 L 15/44

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 15. September 2006
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Kahle

Unser Zeichen: 10859

Neue deutsche Patentanmeldung

HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen

12. Juli 2000

Matrixkontrolliertes transdermales System mit Sulfonsäuresalz eines ACE-Hemmers

Die Erfindung betrifft ein stabiles, wirkstoffhaltiges transdermales therapeutisches System zur Anwendung von Sulfonsäuresalzen der ACE-Hemmer.

Die Langzeittherapie der Hypertonie mit Angiotensin Converting Enzyme-Hemmern (ACE-Hemmer) nimmt einen immer breiteren Raum ein.

ACE-Hemmer sind bei guter Verträglichkeit für ihre zuverlässige Wirksamkeit bekannt. Bisher auf dem Markt erhältlich sind nur orale Darreichungsformen der ACE-Hemmer, wie Tabletten oder Kapseln. Der Nachteil oraler Darreichungsformen besteht darin, daß der Patient jeden Tag mindestens eine Tablette oder Kapsel schlucken muß und der Blut-Plasmaspiegel immer gewissen Schwankungen unterworfen ist. Ein gleichbleibender Plasmaspiegel ist mit oralen Darreichungsformen kaum zu gewährleisten.

Die transdermale Applikation dagegen bietet für ACE-Hemmer eine Reihe von Vorteilen:

die Haut ist unbegrenzt zugänglich,
es erfolgt kein Milieuwechsel wie bei der peroralen Applikation,
die Handhabung ist einfach und bequem,
es genügt normalerweise eine einmalige Gabe statt mehrfacher täglicher Gaben,
die Patienten-Compliance ist wesentlich besser,
es ist eine kontinuierliche Langzeittherapie möglich,
die Freisetzung des Wirkstoffes erfolgt annähernd gemäß einer Kinetik 0-ter Ordnung,
eine Therapie kann schneller unterbrochen werden,
es wird ein konstanter Plasmaspiegel über längere Zeit sichergestellt,
ein anfangs zu hoher Plasmaspiegel, wie bei intravenöser Applikation wird vermieden und

aufgrund der Umgehung der 1. Passage bedarf es teilweise einer niedrigeren Dosierung als bei der oralen Gabe, wodurch eine geringere Nebenwirkungsrate auftritt und die Gefahr von Über- oder Unterdosierung geringer ist.

Aus WO-A1-93/23019 ist bereits ein transdermales Reservoirsystem mit einem Gehalt an einem ACE-Hemmer und

- a) einer undurchlässigen Abdeckschicht (Backing Layer)
- b) einem schichtartigen Element mit Hohlraum,
- c) einem die Wirkstoffabgabe steuernden Mittel (claim 1) und
- d) einer abziehbaren Deckschicht (Release Liner) auf Papierbasis (Seite 12 Zeile 7/8) bekannt.

Transdermale Systeme mit einem Gehalt an einem ACE-Hemmer werden ferner in EP-A-0 439 430 (Reservoir-TTS) und EP-A-0 468 875 (Matrix-TTS) beschrieben, wobei nach EP-A-0 468 875 Silikon-Elastomere als Matrixmaterial verwendet werden.

EP-A-452 837 beschreibt eine Matrix für Pflaster, das u.a. ACE-Hemmer als Wirkstoffe enthält. Allerdings werden als mögliche ACE-Hemmer Delaprilhydrochlorid, Enalaprilmaleat, Captopril, Alacepril und (R)-3-[(S)-1-Carboxy-5-(4-piperidyl)-pentyl]-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-5-Essigsäure genannt.

WO 96/29999 beschreibt ein TTS mit einer Matrix auf Basis von Polyisobutylene oder Butylkautschuk mit einem Gehalt an Trandolapril und/ oder Ramipril.

Es hat sich nun gezeigt, daß mit ACE-Hemmern in einem Matrix-TTS keine ausreichende in-vitro-Permeation durch die Haut erreicht werden kann und die Stabilität des Wirkstoffes im Pflaster den Anforderungen nicht genügt. Die Zersetzung des ACE-Hemmers in der Matrix erfolgt in einem derart großen Ausmaß, daß schon nach kurzer Lagerzeit der Gehalt an den Zersetzungsprodukten so hoch ist, daß die Zulässigkeitsgrenze an Abbauprodukten weit überschritten wird.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Matrix-TTS mit einem Gehalt an ACE-Hemmern, dessen in-vitro-Hautpermeation deutlich gesteigert ist und dessen Stabilität bezüglich des Abbaus des Wirkstoffes den gesetzlichen Anforderungen entspricht. Der Wirkstoffgehalt soll über einen längeren Zeitraum stabil sein und praktisch keinen Zersetzungs Vorgängen unterworfen sein. Die Klebkraft soll für eine Tragedauer von mind.

3 – 4 Tagen ausreichend sein.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die Sulfonsäuresalze der ACE-Hemmer einerseits hervorragende Hautpermeation aufweisen und andererseits weitgehend stabil gegen
5 Zersetzung sind. Das Sulfonsäuresalz der ACE-Hemmer kann dabei in der Matrixschicht in-situ gebildet werden.

Es hat sich jedoch gezeigt, daß diese Sulfonsäuresalze derart hygroskopisch sind, daß sich das Pflaster schon nach kurzer Zeit von der Haut ablöst. Diese Schwierigkeit wurde gelöst, indem über das eigentliche Matrixpflaster, bestehend aus einer für den Wirkstoff undurchlässigen
10 Deckschicht, einer wirkstoffhaltigen, selbstklebenden Matrix und einer abziehbaren Schutzschicht, noch ein „Overtape“ aufgebracht wurde. Das „Overtape“ überragt das eigentliche Matrixpflaster an allen Seiten. Unter „Overtape“ versteht man einen Verbund aus einer für den Wirkstoff undurchlässigen Deckschicht und einer Kleberschicht.

15 Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch ein matrixkontrolliertes transdermales therapeutisches System mit einem Gehalt an mindestens einem Sulfonsäuresalz eines ACE-Hemmers gelöst, wobei die Klebkraft des Pflasters und dessen Trageeigenschaften durch das Aufbringen eines „Overtapes“ entscheidend verbessert werden.

20 Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System besteht aus einem „Overtape“ (1), das aus einem Verbund aus einer für den Wirkstoff undurchlässigen Deckschicht (3) und einer Haftklebeschicht (4) zusammengesetzt ist, einer für den Wirkstoff undurchlässigen Deckschicht (5), aus einer oder mehreren den Wirkstoff und/ oder fakultative
Permeationsförderer enthaltenden, selbstklebenden Matrixschicht(en) (6) oder einer oder
25 mehreren Matrixschicht(en) (9), die mit einem Haftkleber (8) beschichtet sind und einer abziehbaren Schutzschicht (7). Das „Overtape“ (1) überragt das übrige System (2) an allen Seiten.

In dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System kann mindestens eine
30 aliphatische Sulfonsäure, wie z.B. Methan-, Ethan-, Propan-, Isopropan-, Butan-, Isobutan-, Pentan-, Isopentan-, Hexan-, Heptan-, Octan-, Nonan-, Decan-, Undecan- oder Dodecansulfonsäure und/ oder mindestens eine aromatische Sulfonsäure, wie z.B. Toluol- oder Benzolsulfonsäure, insbesondere Methan-, Toluol- oder Benzolsulfonsäure verwendet werden. Die bevorzugt verwendete Sulfonsäure ist die Methansulfonsäure.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System kann als Wirkstoff die Sulfonsäuresalze der ACE-Hemmer, wie z.B. Captopril, Moexipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Spirapril, Benazepril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Zofenopril und/oder Trandolapril enthalten. Bevorzugt werden die Sulfonsäure-Salze von Trandolapril und/oder Ramipril als Wirkstoffkomponenten verwendet.

Es können die Sulfonsäuresalze der ACE-Hemmer in der Matrix in-situ gebildet werden, indem die entsprechende Sulfonsäure und die ACE-Hemmer zusammen in die Matrix eingearbeitet werden.

Die Sulfonsäuresalze der ACE-Hemmer (-mesylate, -tosylate oder -besylate) können aber auch direkt in die Matrix eingebracht werden.

Der Gehalt an ACE-Hemmern kann 2-25 Gew.%, insbesondere 10 –15 Gew.%, bezogen auf das Matrixgewicht, betragen.

Der Gehalt an Sulfonsäure ist äquimolar zum ACE-Hemmer und hängt somit vom Molekulargewicht des ACE-Hemmers ab.

Als undurchlässige Deckschicht kommen Folien aus Acetal, Acrylat, Acrylonitril-Butadien-Styrol, Acrylonitril (Methyl Methacrylat) Copolymer, Acrylonitril Copolymer, Ethylen Ethyl Acrylat, Ethylen Methyl Acrylat, Ethylen Vinyl Acetat, Ethylen Vinyl Acetat Copolymer, Ethylen Vinylalkohol Polymer, Ionomere, Nylon (Polyamid), Nylon (Polyamid) Copolymer, Polybutylen, Polycarbonat, Polyester, Polyethylenterephthalat, thermoplastisches Polyester Copolymer, Polyethylen Copolymer (high density), Polyethylen (high-molecular-weight, high-density), Polyethylen (intermediate-molecular-weight, high-density), Polyethylen(linear low density), Polyethylen (low density), Polyethylen (medium density), Polyethylenoxid, Polyimid, Polypropylen, Polypropylen (coated), Polypropylen (oriented), Polystyrol, Polyurethan, Polyvinylacetat, Polyvinylchlorid, Polyvinylidenchlorid und/ oder Styrol-Acrylonitril in Frage, die bei Bedarf metallisiert oder pigmentiert werden können. Als für den Wirkstoff undurchlässige Deckschicht wird Polyurethan bevorzugt.

Für die Haftklebeschicht kann man ein druckempfindliches Klebemittel beispielsweise auf Polyurethanbasis, Polyisobutylenbasis, Polyvinyletherbasis, Polyacrylatbasis oder ein

Gemisch aus diesen wählen. Bevorzugt werden Kleber auf Acrylat- und Polyisobutylenbasis verwendet.

Bei den Klebemitteln auf Polyacrylatbasis kann es sich um ein beliebiges Homopolymer, Copolymer oder Terpolymer, bestehend aus verschiedenen Acrylsäurederivaten handeln.

So können die Polyacrylate Polymere eines oder mehrerer Monomere von Acrylsäuren und anderen copolymerisierbaren Monomeren sein. Außerdem können die Polyacrylate Copolymere von Alkylacrylaten und/ oder -methacrylaten und/ oder copolymerisierbaren sekundären Monomeren oder Monomeren mit funktionellen Gruppen umfassen. Verändert man den Betrag jeder Sorte, die als Monomer hinzugefügt ist, können die kohäsiven Eigenschaften der daraus resultierenden Acrylatpolymere verändert werden. Im allgemeinen besteht das Acrylatpolymer aus mindestens 50 Gew.-% eines Acrylat-, Methacrylat-, Alkylacrylat- oder Alkylmethacrylat-Monomers, 0 bis 20 % eines funktionellen Monomers, copolymerisierbar mit Acrylat, und 0 bis 50 % eines anderen Monomeren.

Im folgenden sind verschiedene Acrylatmonomere, wie z.B. Acrylsäure, Methacrylsäure, Butylacrylat, Butylmethacrylat, Hexylacrylat, Hexylmethacrylat, Isooctylacrylat, Isooctylmethacrylat, Glycidylmethacrylat, 2-Hydroxyethylacrylat, Methylacrylat, Methylmethacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Decylacrylat, Decylmethacrylat, Dodecylacrylat, Dodecylmethacrylat, Tridecylacrylat und Tridecylmethacrylat aufgeführt, die alleine oder in Mischungen polymerisiert sein können.

Zusätzlich können funktionelle Monomere, die mit den oben genannten Acrylaten, copolymerisierbar sind, wie beispielsweise Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure, Maleinanhydrid, Hydroxyethylacrylat, Vinylacetat, Hydroxypropylacrylat, Acrylamid, Dimethylacrylamid, Acrylnitril, Dimethylaminoethylacrylat, Dimethylaminoethylmethacrylat, tert.-Butylaminoethylacrylat, ter.-Butylaminoethylmethacrylat, Methoxyethylacrylat und Methoxyethylmethacrylat, zur Copolymerisierung eingesetzt werden.

Weiter Einzelheiten und Beispiele für druckempfindliche Acrylate, welche für die Erfindung geeignet sind, sind in Satas Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology „Acrylic Adhesives“, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989) beschrieben.

Der Gehalt an Klebemitteln der selbstklebenden Matrix kann 50 – 90 Gew.%, insbesondere 70 - 80 Gew. %, bezogen auf das Matrixgewicht, betragen.

- 5 Für die Matrix werden die medizinisch üblichen Matrixbildner wie Polyacrylat, Polyisobutylen, Kautschuk, kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Styrol/ Butadien- Copolymerisat oder ein Gemisch aus diesen, wie sie im Stand der Technik vorgesehen werden, verwendet. Bevorzugt wird eine selbstklebende Matrix aus Polyacrylat und/ oder Polyisobutylen verwendet, wobei Matrixbildner und Klebemittel eins sind.

10

Für die abziehbare Schutzschicht kommen Polyester, Polyethylen, Polypropylen, Polysiloxan, Polyacrylat, Ethylenvinylacetat, Polyurethan, Polyisobuten oder Papier, meistens mit Silikon- und /oder Polyethylen beschichtet, oder ein Gemisch aus diesen in Betracht.

- 15 Als Permeationsförderer lassen sich gegebenenfalls gesättigte und/ oder ungesättigte Fettalkohole mit jeweils 8- 18 C- Atomen; Teebaumöl; gesättigte und/ oder ungesättigte cyclische Ketone; Alkyl- Methylsulfoxide; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettsäuren mit jeweils 8- 18 C- Atomen; deren Ester und Salze; natürliches Vitamin E; synthetisches Vitamin E und/ oder Vitamin E- Derivate; Sorbitanfettsäureester und ethoxylierte
- 20 Sorbitanfettsäureester; Azone (Laurocapram); 1-Alkylpyrrolidon; Blockcopolymere von Polyethylenglykol und Dimethylsiloxan mit kationischer Gruppe an einem Ende; Polyoxyethylen-10-stearylether; Gemisch aus Polyoxyethylen-10-stearylether und Glyceryldilaurat; Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propanoltetradecanoat und/ oder Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propianat; N-Acetylprolinatester mit > 8 C-Atomen; nichtionische
- 25 Tenside, z.B. Laurylether, Ester von Polyoxyethylen; Dimethyl(arylimino)sulfuran; Gemisch aus Ölsäureanaloga und Propylenglykol; Gemisch aus Padimat O, Oktylsalicylat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Oktylmethoxycinnimat, Laurocapram; hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil®); Polyoxyethylen-7-glycerol-monococoat (Cetiol® HE); 2-Octyldodecanol (Eutanol® G) oder ein Gemisch aus verschiedenen Einzelkomponenten
- 30 verwenden. Es werden in dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil®) und/ oder Polyoxyethylen-7-glycerol-monococoat (Cetiol® HE) und/ oder 2-Octyldodecanol (Eutanol® G) als fakultative(r) Permeationsförderer bevorzugt.

Figur 1 zeigt die Aufsicht von oben auf das transdermale therapeutische System wobei (1) das „Overtape“ und (2) das übrige System darstellt.

Figur 2 zeigt das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System mit einer selbstklebenden Matrix im Querschnitt. Die oberste Schicht stellt die für den Wirkstoff undurchlässige Deckschicht (3) dar. Darunter befindet sich eine Haftklebeschicht (4).

Diese beiden Schichten bilden das „Overtape“ (1). Die nächste Schicht ist abermals eine für den Wirkstoff undurchlässige Deckschicht (5). Das Material dieser Deckschicht (5) kann gleich oder verschieden zu dem Material der ersten Deckschicht (3) sein. Dann folgt die selbstklebende Matrixschicht (6), die den Wirkstoff und fakultative Permeationshemmer enthält. Das Matrixbildner ist in diesem Fall der Haftkleber. Den Abschluß bildet eine abziehbare Schutzschicht (7).

Figur 3 zeigt den Querschnitt des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems mit einer nicht selbstklebenden Matrixschicht (9), die mit einer separaten Haftkleberschicht (8) versehen ist

Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.

Beispiel 1:

Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen selbstklebenden Matrix für ein TTS

| Inhaltsstoffe | Gehalt in Gew. % |
|-------------------|------------------|
| Trandolapril | 10 |
| Methansulfonsäure | 2,26 |
| Aerosil® 200 | 4 |
| Cetiol® HE | 10 |
| Durotak® 387-2353 | 73,7 |

Die Gewichtsprozentage beziehen sich auf das Matrixgewicht.

Herstellungsprozeß:

Aerosil[®], Cetiol[®] HE, Kleber (Durotak[®]) und Ethylacetat werden in ein geeignetes Rührgefäß eingewogen (Klebstofflösung). Parallel dazu werden in einem anderen geeigneten Rührgefäß Trandolapril und Ethylacetat eingewogen, homogenisiert, Methansulfonsäure zugegeben und so lange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist (Wirkstofflösung). Dann wird die Wirkstofflösung in die Klebstofflösung überführt und homogenisiert. Diese Mischung wird auf eine Folie für die abziehbare Schutzschicht aufgetragen und im Trockenkanal getrocknet. Auf diese Matrix wird dann eine Folie für die wirkstoffundurchlässige Deckschicht aufgebracht.

Danach können Deckschicht mit Matrix auf der Schutzschicht-Folie pflastergemäß ausgestanzt werden. Nach dem Aufbringen einer mit einem Haftklebemittel versehenen Folie für die Abdeckung (Overtape) können aus dem Laminat einzelne Pflaster ausgestanzt werden.

Beispiel 2:

Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen selbstklebenden Matrix für ein TTS

| Inhaltsstoffe | Gehalt in Gew. % |
|-------------------------------|------------------|
| Ramipril | 10 |
| Methansulfonsäure | 2,4 |
| Aerosil [®] 200 | 4,0 |
| Cetiol [®] HE | 10 |
| Durotak [®] 387-2510 | 73,6 |

Die Gewichtsprozentage beziehen sich auf das Matrixgewicht.

Herstellungsprozeß:

Aerosil[®], Cetiol[®] HE, Kleber (Durotak[®]) und Ethylacetat werden in ein geeignetes Rührgefäß eingewogen (Klebstofflösung). Parallel dazu werden in einem anderen geeigneten

Rührgefäß Ramipril und Ethylacetat eingewogen, homogenisiert, Methansulfonsäure zugegeben und so lange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist (Wirkstofflösung). Dann wird die Wirkstofflösung in die Klebstofflösung überführt und homogenisiert. Diese Mischung wird auf die abziehbare Schutzschicht aufgetragen und im Trockenkanal getrocknet. Auf diese Matrix wird dann die Deckschicht aufgebracht. Als letztes werden aus diesem Laminat die Pflaster ausgestanzt.

Beispiel 3:

Vergleich der Permeation von Trandolapril und Trandolaprilmesylat in vitro durch Mäusehaut:

Apparatur für die Hautpermeation:

Zellen: neu modifizierte Durchflußzelle mit senkrechter Membran nach Schenk
Haut: Hairless mouse von weiblichen Mäusen, 3,5 cm²
Permeationsfläche: 2,5 cm²
Akzeptormedium: 0,9 % Natriumchlorid + 0,05 % Natriumacid, 60 ml pro Zelle
TTS-Größe: 3,5 cm²
Permeationstemp.: 32 °C ± 0,5 °C
Rührgeschw.: 2 Skalenteile (IKA Magnetprüher)

Die Wirkstoffkonzentrationen werden dann nach dem Probenzug mittels HPLC bestimmt.

Trandolaprilpermeation:

| Zusammensetzung TTS | Zeit [h] | Permeation [µg/cm ²] |
|------------------------|-------------|----------------------------------|
| Trandolapril 10 Gew. % | 3 | 1,96 |
| Aerosil® 200 4 Gew. % | 6 | 4,95 |
| Eutanol® G 10 Gew. % | 9 | 10,02 |
| MA24A® 76 Gew. % | 14 | 21,58 |

| | | |
|---|----|--------|
| Gew. % bezogen auf das Matrixgewicht | 19 | 34,26 |
| | 24 | 47,80 |
| | 32 | 66,62 |
| | 40 | 84,37 |
| | 48 | 100,34 |
| | 64 | 125,88 |
| | 72 | 139,19 |
| | 80 | 150,25 |
| | 88 | 160,48 |
| | 96 | 168,74 |

Trandolaprilmesylatpermeation:

| Zusammensetzung TTS | Zeit [h] | Permeation [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] |
|---|-------------|--|
| Trandolapril 10 Gew. % | 3 | 17,90 |
| Methansulfonsäure 2,26 Gew. % | 6 | 36,91 |
| Aerosil® 200 4 Gew. % | 9 | 63,08 |
| Cetiol® HE 10 Gew. % | 14 | 121,76 |
| MA24A® 73,74 Gew. % | 19 | 203,28 |
| Gew. % bezogen auf das Matrixgewicht | 24 | 294,80 |
| | 32 | 461,09 |
| | 40 | 632,17 |
| | 48 | 761,03 |
| | 56 | 870,37 |
| | 64 | 983,00 |
| | 72 | 1049,67 |
| | 80 | 1088,33 |
| | 88 | 1151,61 |
| | 96 | 1178,34 |

Wie aus der direkten Gegenüberstellung deutlich ersichtlich, ist die Permeation von Trandolaprilmesylat wesentlich besser als von Trandolapril.

Beispiel 4:

Stabilitätsvergleich von einem Trandolapril-TTS und einem Trandolaprilmesylat-TTS

Zusammensetzung Trandolapril-TTS:

Trandolapril: 10 Gew. % bezogen auf das Matrixgewicht

Eutanol® G: 5 Gew. % bezogen auf das Matrixgewicht

MA24A®: 85 Gew. % bezogen auf das Matrixgewicht

Lagerdauer: 2 Monate und 17 Tage

Gehalt an Zersetzungsprodukten:

Trandolaprildisäure : 3,8 Gew. % bezogen auf den Wirkstoffgehalt (100 %)

Trandolapril diketopiperazin: 21,6 Gew. % bezogen auf den Wirkstoffgehalt (100 %)

Zusammensetzung Trandolaprilmesylat-TTS:

1.)

Trandolapril: 10 Gew. % bezogen auf das Matrixgewicht

Methansulfonsäure: 2,26 Gew. % bezogen auf das Matrixgewicht

Eutanol® G: 10 Gew. % bezogen auf das Matrixgewicht

Aerosil® 200: 3 Gew. % bezogen auf das Matrixgewicht

Durotak® 87-2510: 74,74 Gew. % bezogen auf das Matrixgewicht

Lagerdauer: 5 Monate und 2 Tage

Gehalt an Zersetzungsprodukten:

Trandolaprilidisäure : 0,08 Gew. % bezogen auf den Wirkstoffgehalt (100 %)

Trandolapril diketopiperazin: 0,16 Gew. % bezogen auf den Wirkstoffgehalt (100 %)

2.)

Trandolapril: 10 Gew. % bezogen auf das Matrixgewicht

Methansulfonsäure: 2,26 Gew. % bezogen auf das Matrixgewicht

Cetiol® HE: 10 Gew. % bezogen auf das Matrixgewicht

Aerosil® 200: 4 Gew. % bezogen auf das Matrixgewicht

MA24®: 73,74 Gew. % bezogen auf das Matrixgewicht

Lagerdauer: 1 Jahr

Gehalt an Zersetzungsprodukten:

Trandolaprilidisäure : 1,25 Gew. % bezogen auf den Wirkstoffgehalt (100 %)

Trandolapril diketopiperazin: 0,98 Gew. % bezogen auf den Wirkstoffgehalt (100 %)

Sowohl mit einem Polyisobutylenkleber (MA24®) als auch mit einem Acrylatkleber (Durotak®) weist das Pflaster mit Trandolaprilmesylat als Wirkstoff nach längerer Lagerzeit einen deutlich verringerten Gehalt an Zersetzungsprodukten auf als das TTS mit Trandolapril als Wirkstoff. Neben der verstärkten in-vitro-Freisetzung ist auch die Stabilität des TTS durch die Verwendung des Methansulfonsäuresalz von Trandolapril wesentlich erhöht worden.

Patentansprüche

1. Matrixkontrolliertes transdermales therapeutisches System, umfassend (i) eine wirkstoffundurchlässige Deckschicht, (ii) eine selbstklebende Matrixschicht oder mehrere Matrixschichten, von denen mindestens die bei Applikation des Systems freiliegende Matrixschicht selbstklebend ist, oder eine oder mehrere Matrixschichten, deren von der Deckschicht abgewandte Fläche mit einem Haftkleber beschichtet ist, wobei die Matrixschichten mindestens ein Sulfonsäuresalz eines ACE-Hemmers enthalten, und (iii) eine abziehbare Schutzschicht, wobei das System auf der Seite der Deckschicht, die der (den) Matrixschicht(en) abgewandt ist, (iv) eine die Deckschicht allseitig überragende Abdeckung (Overtape) aufweist, die flächendeckend oder zumindest auf der die Deckschicht überragenden und in sich geschlossenen Zone mit einem Haftklebemittel versehen ist.
2. System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze eines oder mehrerer ACE-Hemmer einer aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure.
3. System nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch ein Salz der Methan-, Ethan-, Propan-, Isopropan-, Butan-, Isobutan-, Pentan-, Isopentan-, Hexan-, Heptan-, Octan-, Nonan-, Decan-, Undecan- und/oder Dodecansulfonsäure.
4. System nach Anspruch 3, gekennzeichnet durch ein Salz der Methansulfonsäure.

5. System nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch ein Salz der Toluol- und/oder Benzolsulfonsäure.

6. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ACE-Hemmer und Sulfonsäure zur Salzbildung getrennt voneinander äquimolar oder daß das Sulfonsalz des ACE-Hemmers in das System eingearbeitet worden sind.

7. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an ACE-Hemmern(n) von 2 bis 25 Gew.-% und insbesondere 10 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Matrixgewicht.

8. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch Captopril, Moexipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Spirapril, Benazepril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Zofenopril und/oder Trandolapril als ACE-Hemmer.

9. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch Trandolapril und/oder Ramipril als ACE-Hemmer.

10. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die mit einem Haftklebemittel versehene Abdeckung (Overtape) die wirkstoffundurchlässige Deckschicht vollständig abdeckt oder über der Deckschicht mit einer oder mehreren Perforationen versehen ist oder ringförmig ausgebildet ist.

11. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffundurchlässige Deckschicht und

die mit einem Haftklebemittel versehene Abdeckung wasserdampfdurchlässig sind.

12. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffundurchlässige Deckschicht und die mit einem Haftklebemittel versehene Abdeckung (Overtape) aus demselben Material bestehen.

13. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrixschicht(en) ein oder mehrere Permeationsförderer enthalten.

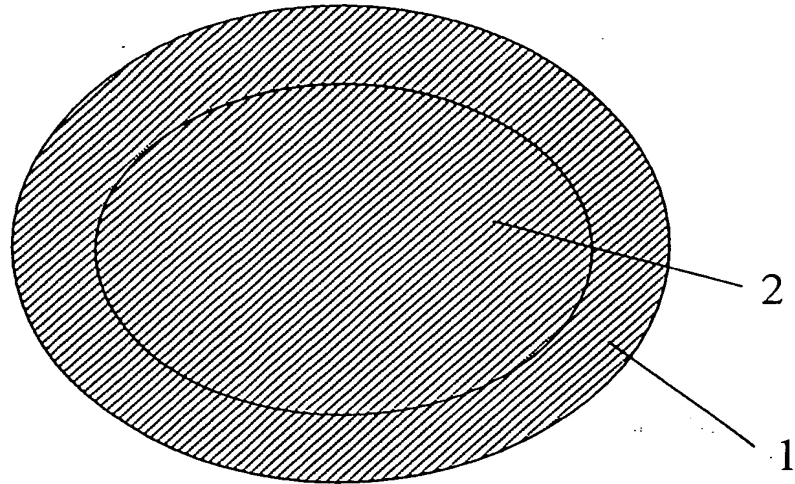
14. System nach Anspruch 13, gekennzeichnet durch hochdisperses Siliziumdioxid, Polyoxyethylen-7-glycerol-monococoat und/oder 2-Octyldodecanol (Eutanol G) als Permeationsförderer.

Zusammenfassung

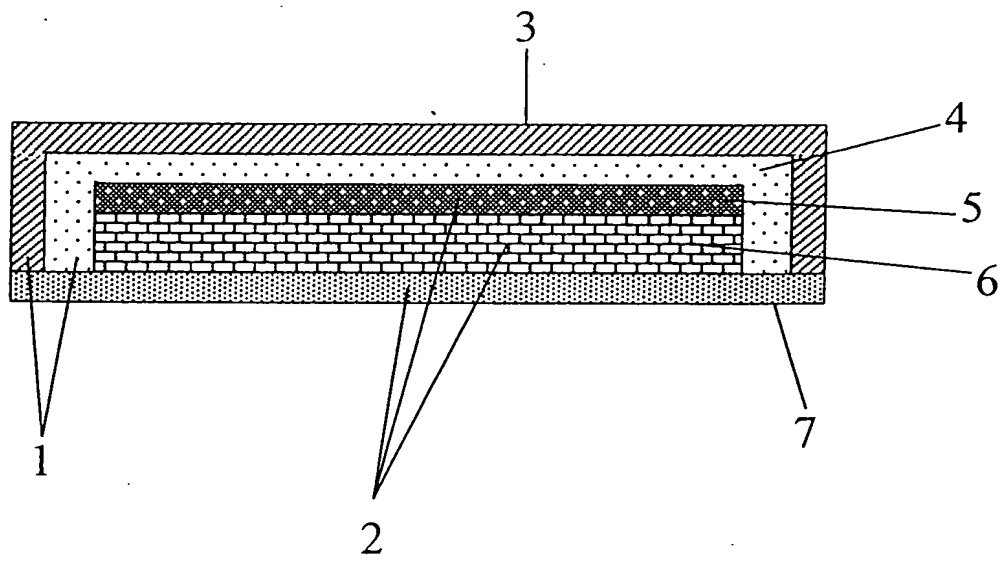
Matrixkontrolliertes transdermales therapeutisches System, umfassend (i) eine wirkstoffundurchlässige Deckschicht, (ii) eine selbstklebende Matrixschicht oder mehrere Matrixschichten, von denen mindestens die bei Applikation des Systems freiliegende Matrixschicht selbstklebend ist, oder eine oder mehrere Matrixschichten, deren von der Deckschicht abgewandte Fläche mit einem Haftkleber beschichtet ist, wobei die Matrixschichten mindestens ein Sulfonsäuresalz eines ACE-Hemmers enthalten, und (iii) eine abziehbare Schutzschicht, wobei das System auf der Seite der Deckschicht, die der (den) Matrixschicht(en) abgewandt ist, (iv) eine die Deckschicht allseitig überragende Abdeckung (Overtape) aufweist, die flächendeckend oder zumindest auf der die Deckschicht überragenden und in sich geschlossenen Zone mit einem Haftklebemittel versehen ist.

1/2

Figur 1:



Figur 2:



Figur 3:

